

Aus der Dermatologischen Universitätsklinik Basel
(Vorsteher: Prof. Dr. R. Schuppli)

**Einfluss von Methotrexat
auf die Trichophytenreaktion
und die Reinfektion bei experimenteller
Meerschweincentrichophytie**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

Barbara HEIERLI-SUTER

von Basel und Gais AR

1966



Verlag von S. Karger in Basel

Von der Medizinischen Fakultät genehmigt auf Antrag von
Prof. R. Schuppli.

Tag der Promotion: 14. Januar 1966.



Aus der Dermatologischen Universitätsklinik Basel
(Vorsteher: Prof. Dr. R. Schuppli)

Einfluss von Methotrexat auf die Trichophyтинreaktion und die Reinfektion bei experimenteller Meerschweinchenrichophytie

Von BARBARA HEIERLI-SUTER

Eingegangen: 11. Juli 1966.

Experimentelle Forschungen über die Wirkung von Cytostatica gehen vor allem in drei Richtungen: 1. Einfluss von Cytostatica auf maligne Tumoren, 2. Einfluss auf Autoimmunkrankheiten und 3. Einfluss auf unerwünschte Abwehrreaktionen des Organismus bei Gewebs- und Organtransplantationen.

Wir haben anhand experimentell erzeugter Dermatomykosen bei Meerschweinchen die Wirkung von Methotrexat, einem Cytostaticum aus der Gruppe der Folsäureantagonisten, auf die Reinfektion und die Trichophyтинreaktion untersucht.

Pilzinfektion und Immunität

Aus den grundlegenden Arbeiten von *Bloch* [3, 4] geht hervor, dass Meerschweinchen nach Überstehen einer tiefen Trichophytie gegen eine 2. Infektion mindestens partiell immun werden. Eine 2. Infektion geht entweder gar nicht mehr an oder verläuft anders.

Die Art der Primoinfektion, ob sie intracutan, subcutan oder intracardial erfolgte, spielt dabei keine Rolle. Sitz der Krankheit ist immer die Haut. Es scheint eine spezifische Affinität der Pilze zum Hautkeratin zu bestehen.

Eine künstliche Entzündungssteigerung bei einer oberflächlichen Trichophytie hat keinen Einfluss auf die Immunität [6]. Nicht die starke Entzündung an sich, sondern spezielle Eigenschaften des eine starke Entzündung bedingenden Pilzes sind wahrscheinlich ausschlaggebend.

Nach *Bloch* ist die entstehende Immunität rein zellulär bedingt.

Er transplantierte ein Stückchen Haut eines trichophytin-positiven Tieres auf ein negatives. Das Hautstück reagierte auch am neuen Ort positiv, die Haut des Wirtstieres blieb negativ.

Dieses Experiment konnte allerdings später nie wiederholt werden.

Andere Autoren lehnen den Standpunkt der reinen Zellimmunität ab [5].

Jessner und Hoffmann [9] fanden eine hemmende Wirkung von Serum trichophytinallergischer Menschen auf das Wachstum von Pilzen im Brutkasten bei 37°.

Ritz [14] konnte mit Seren von Patienten, die an einer tiefen Trichophytie, einer Fussmykose mit Mykid oder auch einer oberflächlichen Trichophytie erkrankt waren, eine deutliche Hemmung auf das Wachstum von *Trichophyton mentagrophytes* beobachten. Allerdings wird das Wachstum nach 72 Stunden auch durch das Serum Gesunder gehemmt, so dass die Reaktion nicht als spezifisch bezeichnet werden kann.

Mit dem Serum von trichophytinallergischen Meerschweinchen konnte keine Hemmwirkung nachgewiesen werden. Auch fand man bei diesen Tieren bis heute mit den üblichen immunologischen Methoden noch keine humoralen Antikörper [16].

Dagegen hat *Martenstein* [12] im Serum und in der beimpften Haut von Meerschweinchen einen toxinbildenden Antikörper gefunden. Nach Kontakt mit einer Suspension von lebenden Pilzsporen bildet sich ein toxischer Stoff. Wird dieses Toxin gesunden Meerschweinchen intradermal injiziert, entsteht eine Entzündung ähnlich der von einer Primoinfektion mit Pilzen her bekannten. Nach mehrmaliger intradermaler Applikation des Toxins entsteht bei gesunden Meerschweinchen eine zumindest partielle Immunität, wie sonst nur nach Infektion mit lebenden Pilzen.

Der spezifische Antikörper kann an der Impfstelle nach 6, im Serum nach 7 und in der übrigen Haut nach 8–9 Tagen nachgewiesen werden.

Beim Menschen wurde er bis jetzt nicht gefunden [2]; dafür lassen sich mit Agglutination, Präzipitation und Komplementbindungsreaktion (KBR) humorale Antikörper nachweisen.

Es handelt sich dabei um Gruppenreaktionen, die nicht pilzspezifisch sind und gelegentlich auch bei bakterieller Sycosis barbae und bei Drüsentuberkulose positive Resultate geben.

Die KBR, die stark von der Zubereitung des Antigens abhängig ist [12], geht nicht unbedingt parallel zur cutanen Allergie, kenntlich am Ablauf der Trichophytinreaktion, so dass von einzelnen Autoren überhaupt die Beziehung von humoralem Antikörper zur Trichophytieimmunität in Zweifel gezogen wird. Sie glauben vielmehr, es handle sich dabei um Antikörper gegen verschiedene Begleitstoffe, da sowohl bei der Infektion als auch bei der Injektion von Trichophytin nicht chemisch reine Stoffe, sondern Gemische mit Verunreinigungen aus den Nährböden appliziert werden.

Da, wie aus dem bis jetzt Gesagten hervorgeht, noch verschiedene Unklarheiten, die humoralen Antikörper betreffend, bestehen und solche bis heute beim Meerschweinchen noch gar nicht nachgewiesen werden konnten, haben wir als Kriterien für unsere Versuche die Trichophytinreaktion und den Ablauf der Reinfektion genommen.

Die Wirkung von Methotrexat

Aus Folsäure (Pteroylmonoglutaminsäure) entsteht mit Hilfe von Folsäure-reduktase Folinsäure (Citrovorumfaktor), die aktive Form der Folsäure.

Ihre Derivate dienen als C-1-Körperdonatoren (Methyl, Formiat) unter anderem bei der Purin-Pyrimidin- und Methioninsynthese und spielen somit eine wichtige Rolle im Eiweiss- und Nucleinsäurenstoffwechsel. Die Polynucleotide, aus denen die Nucleinsäuren zusammengesetzt sind, enthalten ausser Pentose und Phosphat auch Basen, meist Pyrimidin oder Purinkörper.

Bei den Folsäureantagonisten ist die Hydroxygruppe durch andere Gruppen substituiert, z. B. durch eine Aminogruppe bei Aminopterin.

Die Folsäureantagonisten binden sich irreversibel an die Folsäure-reduktase und verunmöglichen somit die Entstehung der aktiven Folinsäure.

Die Wirkung der Folsäureantagonisten betrifft vor allem Knochenmark und Schleimhäute, also Gewebe mit einer hohen Mitoseaktivität; denn die zur Zellteilung nötige Verdoppelung der Desoxyribonucleinsäure wird gehemmt.

Es kommt zu Leuko-Thrombo- und Reticulopenien, normochromer Anämie wegen gestörten Eiseneinbaus, gastrointestinalen Ulcera, Ulcera der Mundschleimhaut, Peritonitis, Pleuritis, Akne, Oligospermie, Haarausfall, Leberfibrose, deren Genese unklar ist, und Verminderung der 17-Ketosteroide-Ausscheidung.

Im Tierversuch fand man ausserdem eine embryotoxische Wirkung bei Hühnern, eine reversible Hemmung des Östrogeneinflusses auf den Rattenuterus und den Hühnerovidukt, eine Hemmung des lymphatischen Gewebes durch einen direkten toxischen Einfluss und einen indirekten durch Stimulierung der Hypophyse und der Nebennierenrinde nach hohen Dosen, eine Verminderung der Thyroxinoydase und verschiedene Transmethylierungsfermente.

Methotrexat und 6-Mercaptopurin

Die Antikörper gehören zu den Gammaglobulinen. Über ihren Bildungsmodus bestehen verschiedene Theorien [13].

Nach der Matrizentheorie falten sich vorgebildete Globulinketten um das Antigen, nach der Clonwahltheorie stimulieren die Antigene Clone von antikörperbildenden Zellen, d. h. Zellen von gleichem Ursprung und von gleichen Eigenschaften, zu denen sie mit ihrer spezifischen Oberflächenstruktur eine Affinität haben, zur Antikörper-

bildung, und nach einer weiteren Theorie modifizieren die Antigene das enzymatische System der Antikörpersynthese.

Es ist bekannt, dass die Antikörperproduktion durch Röntgenstrahlen, Cortison, protein- und vitaminarme Diät und Folsäureantagonisten gehemmt werden kann.

Folsäuremangel z. B. hemmt die Antikörperbildung bei *Brucella abortus* Bang und *Sal. typhosa* [11].

Baron et al. [1] konnten mit Folsäureantagonisten die Antikörperproduktion gegen Rinderalbumin und Diphtherietoxoid beim Meerschweinchen hemmen.

Schwartz [15] beobachtete die gleiche Wirkung bei Kaninchen, wenn 6-Mercaptopurin zum erstenmal mit der Sensibilisierung und während einer genügend langen Zeit gegeben wurde.

Battisto und Genghof [2] verabreichten Meerschweinchen und Kaninchen schon vor der Sensibilisierung mit Rindergammaglobulin Mercaptopurin. Die Kaninchen bildeten daraufhin keine Antikörper, dagegen konnten bei 12 von 15 Meerschweinchen solche nachgewiesen werden. Wahrscheinlich war die angewandte Dosis für letztere Tierart nicht hoch genug.

Auch Condie [7] brauchte bei Meerschweinchen zur Unterdrückung der Tuberkulinreaktion (nach BCG-Impfung) mehr 6-Mercaptopurin als bei Kaninchen.

Experimentelle Untersuchungen

1. Material und Methodik

Als *Cytostaticum* verwendeten wir Methotrexat, einen Folsäureantagonisten mit der chemischen Bezeichnung 4 Amino-N 10-methyl pteroylglutamic acid.

Die Halbwertszeit beträgt weniger als eine Stunde. 15% werden via Faeces, 85% via Urin ausgeschieden.

Die *Dosis letalis* für Ratten wird mit 100 mg/kg als Einzeldosis oder 15 mal 0,25 bis 3,75 mg/kg an aufeinanderfolgenden Tagen angegeben.

Wir verabreichten bei unseren Versuchen an Meerschweinchen Methotrexat in einer Dosis von 15 mg, d. h. 50 mg/kg, aufgelöst in 3 cm³ Aqua dest. einmal in der Woche intraperitoneal.

Die *Versuchstiere* wurden mit einem Stamm von Trichophyton mentagrophytes gezüchtet auf Sabouraud-Agar unter Zusatz eines Breitspektrum-Antibioticums, beimpft. Wir bedienten uns dabei der Blochschen Methode: Die Tiere wurden zuerst am Bauch rasiert und anschliessend wurde mit Schmirgelpapier die oberste Epidermisschicht leicht abgeschabt, bis die Cutisgefässe durchschimmerten. Eine

Blutung musste wenn möglich vermieden werden, damit die traumatische Reaktion nicht zu stark war und die Beurteilung des klinischen Bildes erschwerte.

Zum *mikroskopischen Nachweis der Pilze* bedienten wir uns einer Färbemethode mit Parker-blue-black-superchrom-Tinte 10%, 89,5% 10%ige Kalilauge und 0,5% Glycerin. Die gefärbten Präparate wurden vor der Betrachtung für 24 Stunden in eine feuchte Kammer gelegt.

Zur genauen Beurteilung der Trichophytenreaktion wurde eine Hautstelle mit Butocrème von allen Haaren befreit.

Die 25 zum Versuch verwendeten männlichen Meerschweinchen waren etwa 12 Monate alt und hatten ein Durchschnittsgewicht von 300 g.

2. Versuchsanordnung

5 Gruppen zu je 5 Meerschweinchen wurden mit Trichophyton beimpft. Die 1. Gruppe erhielt gleichzeitig mit der Pilzinfektion die 1. Dosis von 15 m Methotrexat, die 2. Gruppe erst eine Woche später, die 3. Gruppe 2 Wochen später, die 4. Gruppe bekam schon in den 2 Wochen vor der Beimpfung Methotrexat und die 5. Gruppe diente als Kontrolle.

Auf das Allgemeinbefinden der Versuchstiere hatte Methotrexat in der angewandten Dosis von 15 mg einmal in der Woche intraperitoneal keinen Einfluss. Der Appetit blieb unverändert, Gewichtsverlust und Durchfall traten nicht auf.

1 Tier starb am Tag nach der ersten Spritze aus unbekannter Ursache.

Resultate

Der klinische Verlauf der Erstinfektion war bei allen 5 Gruppen nach Abklingen der traumatischen Reaktion im allgemeinen folgender:

Am 3.–6. Tag traten Rötung, Schwellung und Krustenbildung auf der beimpften, gut 5-Fr.-Stück-grossen Hautstelle auf.

Am 7.–8. Tag begannen sich die Krusten zu lösen, und die Haut am Rande des Herdes schuppte leicht.

Vom 9.–11. Tag präsentierte sich die infizierte Hautstelle als derbe, erhabene, z. T. krustöse, z. T. blutig erosive Fläche.

Zwischen dem 12. und 16. Tag fielen die Krusten ab, die Erosionen begannen sich zu epithelisieren und die Infiltration nahm ab. Am Rand fand sich noch ein Schuppenkranz.

Der mikroskopische Pilznachweis wurde zwischen dem 8. und 15. Tag positiv.

Vom 17.–24. Tag war die neugebildete, hellrote Haut von einer ganz feinen Schuppenschicht bedeckt. Infiltration war keine mehr vorhanden.

Nach 5–6 Wochen begannen wieder neue Haare zu wachsen.

Interessant für unsere Fragestellung war nun vor allem der Verlauf der 2. Infektion. Wir nahmen die Beimpfung 7 Wochen nach der ersten, d. h. 1–2 Wochen nach deren Abklingen vor.

Nach einer abgelaufenen Trichophyтіeinfektion entsteht eine zumindest partielle Immunität. Die Reaktion auf eine 2. Infektion fehlt oder ist anders.

Es kommen in Frage [3] eine makroskopisch nicht sichtbare oder durch die traumatische Reaktion verdeckte Entzündung, eine pilzlose Entzündung, eine rasch auftretende, kurzdauernde, pilzarme Mykose oder eine rasch auftretende und rasch wieder abklingende, stark entzündliche Mykose.

Die 2. Infektion verläuft also nicht immer amykotisch, wie Bloch dies postulierte, oft sind dazu mehrere Reinfekte nötig.

Bei unseren Versuchen war auch im klinischen Verlauf der 2. Infektion kein Unterschied zwischen den 5 Gruppen zu erkennen. Nach 2–3 Tagen bildete sich eine mässige Entzündung aus mit geringer Infiltration, Rötung und Krustenbildung, nach 6–7 Tagen fiel die Kruste ab und die darunterliegende Haut war glatt und solid.

Im mikroskopischen Präparat konnten wir keine Pilzfäden nachweisen, nur Sporen. Wahrscheinlich hat es sich dabei aber um die überimpften gehandelt.

Die Trichophyтинreaktion war zu Beginn bei allen Tieren negativ.

Die 5 Gruppen zeigten folgende Erscheinungen:

1. Gruppe: Pilzinfektion und 1. Methotrexatinjektion am gleichen Tag.

Total 9 Injektionen Methotrexat.

Verlauf der Erst- und Zweitinfektion wie oben beschrieben. Trichophyтинtest nach 28 Tagen 5mal positiv.

2. Gruppe: 1. Methotrexatinjektion 1 Woche nach der Pilzinfektion.

Total 8 Injektionen.

Bei 2 Tieren blieben die Trichophyтинreaktion und der Pilznachweis zwar negativ, das klinische Krankheitsbild war aber gleich stark ausgeprägt. Eine Nachimpfung verlief nur abortiv, so dass sich trotz negativer Trichophyтинreaktion eine gewisse Immunität ausgebildet hatte.

Nach 59 Tagen bzw. 10 Tagen nach der Nachimpfung war die Trichophyтинreaktion bei beiden Tieren positiv.

3. Gruppe: 1. Methotrexatinjektion 2 Wochen nach der Beimpfung.
Total 7 Injektionen.

Auch hier waren bei einem Tier Trichophytinreaktion und Pilznachweis negativ. Das klinische Bild war mässig stark ausgeprägt, aber eine 2. Infektion verlief auch nur abortiv. Nach 59 Tagen war die Trichophytinreaktion positiv.

4. Gruppe: 2 Methotrexatinjektionen schon vor der Beimpfung.

Klinischer Verlauf wie oben beschrieben.

Die Trichophytinreaktion blieb negativ.

1 Tier starb 1 Tag nach der ersten Spritze an unbekannter Ursache.

5. Gruppe: Kein Methotrexat.

Klinischer Verlauf wie oben beschrieben.

Die Trichophytinreaktion war 5mal stark positiv.

Die Resultate sind übersichtlich in der folgenden Tabelle zusammengefasst (Tab. I).

Diskussion der Befunde

Wie aus den Resultaten hervorgeht, konnte durch Methotrexat die Ausbildung einer Immunität gegenüber einer 2. Pilzinfektion nicht verhindert werden.

Die Reaktion auf die 2. Infektion trat sehr rasch auf, war in ihrem Ablauf sehr stark verkürzt und viel weniger intensiv.

Einen recht deutlichen Unterschied zwischen den mit Methotrexat behandelten Gruppen und der Kontrollgruppe fanden wir hingegen in der Stärke der Trichophytinreaktion.

Bei unseren Versuchen war zu Beginn die Trichophytinreaktion bei allen 25 Tieren negativ. Im Laufe der Krankheit traten bei den verschiedenen Gruppen deutliche Unterschiede in der Stärke der Reaktion auf.

Zur Klassifizierung der Trichophytinteste haben wir folgendes Schema aufgestellt:

- | | |
|------------------|--|
| ++ stark positiv | erbsengrosse Papel, umgeben von einem 1- bis 2-Fr.-Stück-grossen, 3-4 mm dick infiltrierten Hof; |
| + positiv | Rötung von 1-2 cm Durchmesser, mit einem Infiltrat von 2-3 mm Dicke; |
| — negativ | nur geringe Rötung, kein Infiltrat. |

TABELLE I

	I. Methotrexat- injektion	Erstinfektion		Zweitinfektion nach 7 Wochen		Trichophytenreaktion	
		klinisch angegangen	Pilznachweis + —	klinisch angegangen	Pilznachweis + —	vor Infekt nach 28 Tagen	nach 59 Tagen
1. Gruppe Tier Nr. 1-5	Zusammen mit Erstinfektion total 9	5 mal	5 0	5 mal	5 5 mal —	5 mal +	5 mal —
2. Gruppe Tier Nr. 6-10	1 Woche nach Erstinfektion total 8	5 mal	3 2 Tier Nr. 7 und 9	5 mal	5 5 mal —	3 mal + 2 mal — Tier Nr. 7 und 9	5 mal +
3. Gruppe Tier Nr. 11-15	2 Wochen nach Erstinfektion total 7	5 mal	4 1 Tier Nr. 11	5 mal	5 5 mal —	4 mal + 1 mal — Tier Nr. 11	5 mal +
4. Gruppe Tier Nr. 16-19	2 Wochen vor Erstinfektion total 11	4 mal	4 0	4 mal	4 4 mal —	4 mal —	4 mal —
5. Gruppe Tier Nr. 21-25	—	5 mal	5 0	5 mal	5 5 mal —	5 mal + +	5 mal +

Die Trichophytinreaktion wurde absichtlich nicht zu oft wiederholt, weil dadurch die Antikörperbildung angeregt wird [5] und wir die Entwicklung der Immunität nicht durch einen zweiten Faktor beeinflussen wollten.

Ihr Ablauf zeigte bei den drei ersten Gruppen keine wesentlichen Unterschiede. 12 von 15 Tieren wurden nach 10–28 Tagen positiv, die drei, bei denen der Pilznachweis zuerst negativ war, erst später.

Dass die erste Gruppe rascher wieder negativ wurde, kann ein Zufallsbefund sein.

Die mit Methotrexat vorbehandelte Gruppe blieb trichophytin-negativ, die Kontrollgruppe ohne Methotrexat wurde sehr stark positiv.

Als Erklärung dafür lässt sich folgendes denken:

Methotrexat hemmt die Mitose der antikörperbildenden Zellen und die Synthese der Aminosäure Methionin, die zum Aufbau von Eiweisskörpern nötig ist.

Wird es gleichzeitig oder kurz nach der Beimpfung verabreicht, können nur durch die schon vorhandenen Zellen Antikörper gebildet oder nur bereits als Reserve vorhandene Globuline gebraucht werden.

Es kommt zu einer positiven Reaktion (1. Gruppe).

Methotrexat, schon zum voraus gegeben, hemmt auch die Synthese der präformierten Globuline, es sind somit keine Reserven vorhanden.

Die Trichophytinreaktion bleibt negativ (4. Gruppe).

Bei unbeeinflusster Antikörperproduktion kommt es zu einer stark positiven Reaktion (5. Gruppe).

Nicht in dieses Schema passen die negativen und schwach positiven Reaktionen der Gruppe 2 und 3. Ihrem Verlauf nach könnte man vermuten, dass die Antikörperproduktion erst 14 Tage nach der Pilzbeimpfung richtig in Gang kommt und so durch Methotrexat auch nach 14 Tagen noch gehemmt werden kann. Dies trifft aber kaum zu, da positive Reaktionen schon nach 10 Tagen auftreten, also schon Antikörper vorhanden sind.

Möglicherweise entstehen aber auch verschiedene Antikörper, und die für die positive Trichophytinreaktion verantwortlichen sind nicht identisch mit denen, die das Angehen einer 2. Infektion verhindern. Dies würde auch erklären, dass trotz negativer Trichophytinreaktion bei der 4. Gruppe eine partielle Immunität entstanden und die 2. Infektion abortiv verlaufen ist.

Warum es aber bei den Gruppen 2 und 3 nicht zu einer so stark positiven Reaktion wie bei den unbehandelten Tieren gekommen ist, bleibt vorläufig unklar. Es sind dazu weitere Untersuchungen an einem grösseren Material nötig.

Zusammenfassung

Anhand von experimentellen Trichophytieinfektionen beim Meerschweinchen, wurde der Einfluss von Methotrexat, einem Folsäureantagonisten, auf die Trichophyтинreaktion und auf den Verlauf der Reinfektion untersucht.

Dabei zeigte sich, dass Methotrexat die Ausbildung einer Immunität nicht verhindert. Die Reinfektion verlief abgekürzt und abortiv, wie dies nach einer durchgemachten tiefen Trichophytie im allgemeinen der Fall ist.

In der Intensität der Trichophyтинreaktion traten hingegen deutliche Unterschiede auf. Tiere, die gleichzeitig mit der Primoinfektion oder 1–2 Wochen später erstmals Methotrexat erhielten, hatten im allgemeinen nach 10–28 Tagen eine positive Reaktion. Solche, die schon 2 Wochen vor der Infektion mit Methotrexat behandelt wurden blieben negativ.

Die Tiere der Kontrollgruppe ohne Methotrexat zeigten eine stark positive Reaktion.

Summary

With regard to experimental trichophyton infections in the guinea-pig, the author has studied the influence of methotrexate, a folic acid antagonist, on the trichophyтин reaction and the course of reinfection. It has been shown that methotrexate does not hinder the development of immunity. The course of the reinfection is shorter and abortive as it usually is after deep trichophyton infection.

On the other hand, clear differences have appeared with regard to the intensity of the trichophyтин reaction. Animals having received methotrexate for the first time at the same time as, or 1 to 2 weeks after, the primary infection have generally given a positive reaction after 10 to 28 days. The other animals, treated with methotrexate 2 weeks before the infection, have remained negative.

Control animals, not having received methotrexate, give a strongly positive reaction.

Résumé

A propos d'infections trichophytiques expérimentales chez le cobaye, l'auteur a étudié l'influence du méthotrexate, un antagoniste de l'acide folique, sur la réaction à la trichophytine et sur l'évolution de la réinfection.

Il a été ainsi démontré que le méthotrexate n'empêche pas la formation d'une immunité. L'évolution de la réinfection est plus courte et abortive, comme c'est en général le cas après une trichophytie profonde.

Par contre, de nettes différences sont apparues, quant à l'intensité de la réaction à la trichophytine. Les animaux ayant reçu du méthotrexate pour la première fois en même temps ou 1 à 2 semaines après la primoinfection ont en général présenté une réaction positive après 10 à 28 jours. D'autres animaux, déjà traités par le méthotrexate 2 semaines avant l'infection sont restés négatifs.

Les animaux de contrôle, n'ayant pas reçu de méthotrexate, présentaient une forte réaction positive.

Literatur

1. Baron, S.; Buckler, C. and Friedmann, R. M.: The effect of aminomethyl-pteroylglutamic acid on the development of skin hypersensitivity and on antibody formation in guinea pig. *J. exp. Med.* 114: 173-183 (1961).
2. Battisto, J. R. and Genghof, D. S.: Antibody production in guinea pigs receiving 6-mercaptopurin. *Proc. Soc. exp. Biol., N. Y.* 107: 993 (1961).
3. Bloch, B.: Allgemeine und experimentelle Biologie der durch Hyphomyceten erzeugten Dermatomykosen. *Hb. Haut-Geschl.Kr. Bd. XI*, pp. 300-377 (Springer, Berlin 1928).
4. Bloch, B.: Experimentelle Beiträge zur Frage der Überempfindlichkeit des Meerschweinchens nach überstandener Trichophytie. *Arch. Derm. Syph., Berl.* 131: 180 (1921), 142: 279 (1923).
5. Blumenthal, Fr. und Haupt, A. v.: Über das Vorkommen von Antikörpern im Blutserum trichophyti Kranker Menschen. *Derm. Z.* 36: 313 (1923).
6. Bruhns, C.: Zur Frage der Immunität bei Trichophytieinfekten. *Derm. Z.* 19: 453 (1912).
7. Condie, R. M.: Suppression of delayed hypersensitivity in guinea pigs and rabbits with 6-mercaptopurin. *Fed. Proc.* 21: 277 (1962).
8. Dameshek, W.; Schwartz, R. and Stack, J.: Effect of 6-mercaptopurin on antibody production. *Proc. Soc. exp. Biol., N. Y.* 99: 164 (1958).
9. Hoffmann, H. und Jessner, M.: Beeinflussung von Trichophytonpilzen durch Serum Allergischer. *Klin. Wschr.* 2: 1959 (1921).

10. Jessner, M.: Zur Pathogenese der Trichophytie. Arch. Derm. Syph., Berl. 136: 416 (1921).
11. Little, P. A. and Oleson, J. J.: The effect of pteroylglutamic acid on some immune response of chicks. J. Immunol. 65: 491 (1950).
12. Martenstein, H. zit. in Bloch, B.: Mechanismus der Allergie und Immunität in Hb. Haut-Geschl.Kr. Bd. XI, pp. 360–363 (Springer, Berlin 1928).
13. Miescher, P. und Vorländer, K. O.: Immunopathologie in Klinik und Forschung (Thieme, Stuttgart 1957).
14. Rütz, R.: Über den Nachweis einer das Pilzwachstum hemmenden Wirkung des Serums pilzinfizierter Menschen. Dermatologica, Basel 123: 253–264 (1961).
15. Schwartz, R. S.: Immunsuppressive drugs. Progr. Allergy Bd. 9, pp. 246–303 (Karger, Basel/New York 1965).
16. Seeliger, H. P.: Mykologische Serodiagnostik (Barth, Leipzig 1957).

Adresse der Autorin: Dr. Barbara Heierli-Suter, Dermatologische Universitätsklinik, Petersgraben 9,
CH-4000 Basel (Schweiz)